

## Methyl-6-deoxy- $\beta$ -L-idopyranoside의 합성

민신홍 · 박복구 · 옥광대

동아제약 연구소

(Received December 3, 1986)

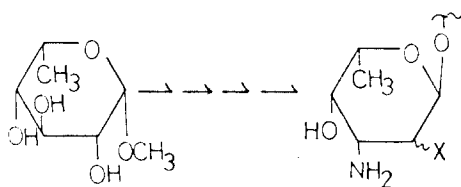
### Stereospecific Synthesis of Methyl-6-deoxy- $\beta$ -L-idopyranoside

Shin-Hong Min, Joongik Yang, Bok-Ku Park and Kwang-Dae Ok

*Dong-A Pharm. Co., Seoul 131, Korea*

**Abstract** Methyl-6-deoxy- $\beta$ -L-idopyranoside was prepared in good yield by treatment of methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-deoxy- $\alpha$ -D-xylo-hex-5-enopyranoside with  $H_2$  on pd, followed by reaction of Na/ $NH_3$  at  $-50^\circ C$ . The ratio of L-idopyranoside and D-glucopyranoside was 7 to 1 in 80.7%. It was confirmed that L-idopyranoside was 1C conformation as being expected.

methyl-6-deoxy- $\beta$ -L-idopyranoside는 (Fig. 1)에서 보는 바와 같이 4위치의 hydroxy 기와 5위치의 methyl기의 configuration이 daunosamine과 동일하므로 2,3 위치의 변환에 의하여 새로운 daunosamine 유도체를 합성할 수 있는 중요한 중간체이다.



**Fig. 1**—Methyl-6-deoxy- $\beta$ -L-idopyranoside, daunosamine derivative.

methyl-6-deoxy-L-idopyranose의 합성은 Umczawa<sup>1)</sup> 등에 의하여 보고된바 있으나 AgF 등 고가시약을 사용하고 있으며, 중간체 제조과정에서 수율이 비교적 낮고 재현성이 없는 등 경제성이 없는 방법이었다.

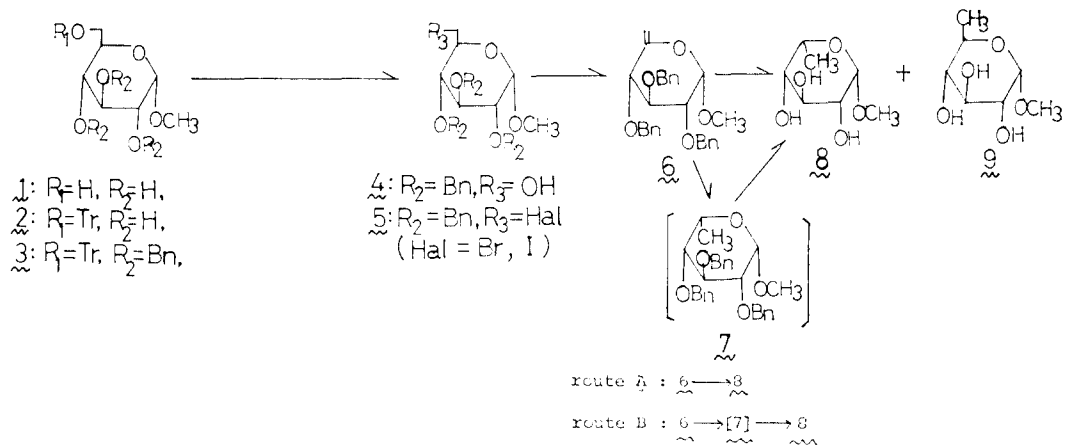
이에 본 연구자는 methyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside를 출발물질로하여 새롭고 경제적인 합성방법의 연구를 착수하였다.

(Scheme I)에서 보는 바와 같이 Helferich<sup>2)</sup> 방법에 의하여 6위치를 선택적으로 trityl화하고,

2,3,4 위치의 hydroxy기를 benzylation<sup>3),4)</sup> 한다. 이어서 산성 조건에서 detritylation<sup>6)</sup> 시키고, 6 위치에 halogenation<sup>7),8)</sup> 하였다.

5위치에 2중 결합을 도입하기 위하여 AgF를 사용하였으나,<sup>7),9)</sup> 5-ene와 6-fluoride가 거의 1:1로 생성되어 수율이 저하되었다. 1,8-diazabicyclo[5,4,0] undec-7-ene(DBU)을 사용하면<sup>10)</sup> 원하는 product와 adduct가 동시에 생성되는 것을 알 수 있었으며 DBU를 사용할 때, 보다 나은 결과를 얻을 수 있었다. 5위치에 methyl기를 도입하고, debenzylation을 위해서 여러 가지 촉매를 사용하여 수소화 반응을 시켰다. Raney-nickel을 사용할 때 가장 좋은 결과를 얻었으나, 반응시간을 연장하면 오히려 수율이 저하되었다.

이는 Fisher<sup>12)</sup>가 보고한 바와 같이, debenzylation과 방향환에 hydrogenation이 동시에 진행됨을 알 수 있었다. 1차적으로 Raney-nickel 존재하에 5위치에 수소화반응을 시키고, 2차적으로 Na/ $NH_3$ 의 조건하에서 debenzylation시킴으로써 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 수소화 반응의 조건에 따라서 L-idopyranoside와 D-glucopyranoside의 생성 비율이 달라졌는데 Table I에 그 결과를 기록하였다. L-idopyranoside가



Scheme I.

Table I-Synthesis of methyl-6-deoxy-β-L-idopyranoside.

NO	Method	Yield(%)	III : IV Ratio	Remark
1	H <sub>2</sub> /pd-black, room temp. 3.6kg/cm <sup>2</sup> , 21hrs	72.5	0.8 : 1	
2	H <sub>2</sub> /pd-black, room temp, 10hrs	69.1	2.5 : 1	
3	H <sub>2</sub> /pd-charcoal(10%), 3.6kg/cm <sup>2</sup> , 5hrs	—	—	reaction delayed
4	H <sub>2</sub> /pt, 3.6kg/cm <sup>2</sup> , 20hrs	78.2	1 : 1	
5	H <sub>2</sub> /pd+BaSO <sub>4</sub> , room temp. 3.6kg/cm <sup>2</sup> , 7hrs	—	—	no reaction
6	H <sub>2</sub> /pd-black+CH <sub>3</sub> OH, room temp. 3.6kg/cm <sup>2</sup> , 6hrs	61.2	2 : 1	
7	H <sub>2</sub> /pd-black+CH <sub>3</sub> COOH, room temp. 3.6kg/cm, 6hrs	46.5	2 : 1	
8	(1) H <sub>2</sub> /Ra-Ni, room temp, 5hrs (2) Na/NH <sub>3</sub> (liq), -50~60°C, 1hrs	61.9	6.6 : 1	
9	(1) H <sub>2</sub> /Ra-Ni, room temp, 2hrs (2) Na/NH <sub>3</sub> (liq), -50~-60°C, 1hrs	80.7	7 : 1	

\* 1~7 : route A, 8~9 : route B

D-glucoside보다 다량 생성되는 것은 methoxy  
 기의 입체장애에 때문으로 생각된다.

Conformation은 NMR 데이터의 J value에서

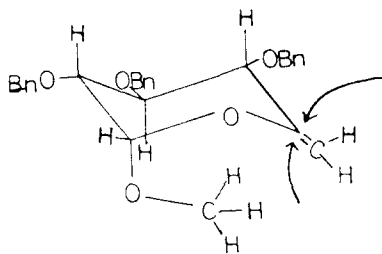


Fig. 2.

1C form이라는 것을 알 수 있다.

$\delta=1.25$  (3H, -CH<sub>3</sub>, d)  $J_{6,5}=7.0$

3.47 (3H, -OCH<sub>3</sub>, S)

3.50 (1H, C-4, dd)  $J_{3,4}=5.0, J_{4,5}=2.5$

3.61 (1H, C-2, dd)  $J_{2,3}=5, J_{1,2}=2, J_{2,4}<1$

3.94 (1H, C-3, t)  $J_{3,4}=J_{2,3}=5$

4.06 (1H, C-5, dt)  $J_5, CH_3=7.0, J_{4,5}=2.5$

4.70 (1H, C-1, d)  $J_{1,2}=2.0$

$\delta=1.29$  (3H, -CH<sub>3</sub>, d)  $J_{6,5}=6.5$

3.16 (1H, C-4, td)  $J_{4,5}=J_{4,3}=9.5, J_{4,6}=1.0$

3.42 (3H, -OCH<sub>3</sub>, S)

3.50~3.515 (2H, C-2, C-3, m)

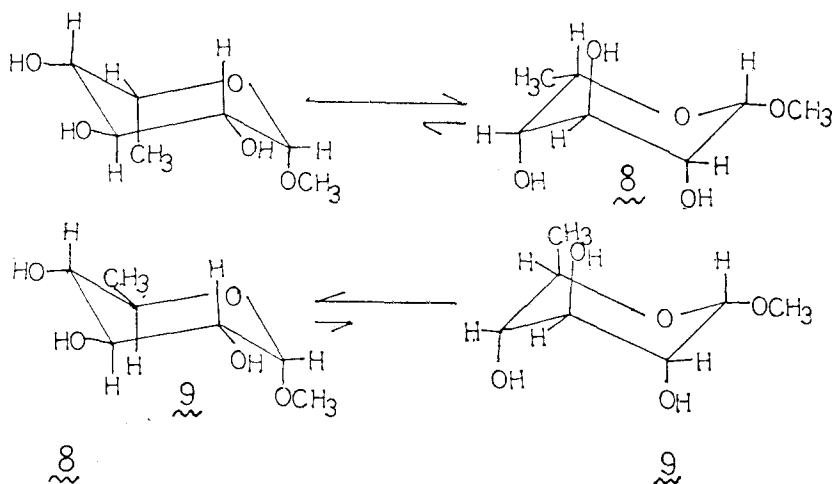


Fig. 3.

3. 70(1H, C-5, dq)  $J_{4,5}=9.5$ ,  $J_{5,6}=6.5$

4. 77(1H, C-1, d)  $J_{1,2}=3.5$

### 실 험 부

용접은 electrothermal capillary 장치를 사용하여 측정하였으며 NMR 스펙트럼은 Bruker WM-250 모델(250 MHz)을 사용했으며 내부 표준 물질로 TMS를 사용하였고, 비선광도는 Perkin-Elmer 모델 241MC 플라리메타를 사용하였다.

**Methyl 2, 3, 4-tri-O-benzyl-D-glucopyranoside:** (IV)—앞에서 제조한 methyl 2, 3, 4-tri-O-benzyl-6-O-trityl- $\alpha$ -D-glucopyranoside III-5.57g을 디옥산 50ml에 용해시키고 3M- $H_2SO_4$  3.54ml를 5분에 걸쳐 가하고 1.5시간 환류시켰다.

반응액을 실온까지 냉각시킨 후 벤젠 50ml를 가하여 회색시키고 5%  $NaHCO_3$  수용액 100ml로 2회 세척,  $H_2O$  50ml로 2회 세척하고 유기용매층을 무수  $Na_2SO_4$ 로 탈수한 후 감압농축하면 시럽상의 황색 물질을 얻었다.

이것을 sil-gel 100g에서 톨루엔 : 에틸아세테이트 = 4 : 1의 혼합용매로 elution 하여 분리하고, 황산 시험에서 양성인 부분을 농축하면 백색의 고체를 얻는데 에틸에테르, 석유 에테르에

서 재결정하여 목적물 3.15g(86%)을 얻었다.  
 m.p.=66.5-67.0°C,  $[\alpha]_D^{19}=+22^\circ(1.0 CHCl_3)$ ,  
 NMR: 1.60(1H, s, -OH),  
 3.40(3H, s, -OCH<sub>3</sub>),  
 3.50(1H, dd, C-2)  
 $J_{2,3}=10$ ,  $J_{1,2}=4.0$ , 3.50(1H, dd, C-4),  
 $J_{4,5}=13.0$ ,  $J_{3,4}=9.0$ , 3.64(1H, ddd, C-5)  
 $J_{4,5}=9.0$ ,  $J_{5,6}=4.0$ , 3.72-3.84(2H, m, C-6),  
 4.01(1H, dd, C-3),  
 $J_{3,4}=J_{2,3}=9.0$ , 4.57(1H, d, C-1)  
 $J_{1,2}=3.5$ , 4.65-4.93(6H,  $\phi-CH_2-$ ),  
 7.26-7.42(15H, m,  $\phi-$ )

**methyl 2, 3, 4-tri-O-benzyl-6-deoxy-6-iodo- $\alpha$ -D-glucopyranoside:** V5—Compound d (IV) 2.323g을 toluene 80ml에 녹이고 2, 4, 5-tri-O-iodoimidazole 3.566g(1.6 eq)와 triphenyl phosphine 3.933g(3.0 eq)을 가하고 120°C에서 질소 가스 존재하, 차광된 상태에서 3시간 환류시켰다.

반응액을 실온까지 냉각시킨 후 벤젠 50ml를 가하여 회색시키고, 유기층을  $NaHCO_3$  수용액 100ml로 세척하고, 요오드를 소량 가하여 갈색을 띄게 되면  $Na_2S_2O_3$  수용액으로 2회 세척하였다.

최종적으로  $H_2O$ 로 세척하고 무수  $Na_2SO_4$ 로

유기층을 탈수, 여과 농축하였다. 시럽상의 액체를 실리카 겔 100ml에서 톨루엔 : 에틸아세테이트 = 15 : 1의 혼합액으로 elution하여 양성인 부분만 모아 메탄올에서 재결정하면 무색침상결정 2.613g(91%)를 얻었다.

m.p = 52.5 ~ 54°C

$[\alpha]_D^{21} = +29$  (C, 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**methyl 2, 3, 4-tri-O-benzyl-6-deoxy-α-D-xylo-hex-5-enopyranoside:** VI—Compd. (V)

265 mg을 acetonitrile 7ml에 용해시키고 DBU, 500 ml을 서서히 가한다. N<sub>2</sub> 존재하 5시간 환류고, 이 용액을 농축하고, 톨루엔 25 ml를 가하고 시키 에틸아세테이트 5 ml를 가하면 침전이 생성되는데, 이것을 여과하고 여액을 농축후 실리카 겔 5 ml에 통과시켜 양성인 부분을 모아 농축하고, 메탄올에서 재결정하면 백색의 분말 202 mg(52%)을 얻었다.

m.p = 57.5 ~ 58.2°C,

$[\alpha]_D^{23} = -44^\circ$  (C, 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

NMR: δ = 3.42(3H, S, -OCH<sub>3</sub>),

3.60(1H, C-3, ddd)

J<sub>2,3</sub> = 8.5, J<sub>3,4</sub> = 3.5, J<sub>1,3</sub> = 1.0,

3.90(1H, C-1, dtd) J<sub>1,2</sub> = 8.5

J<sub>1,6</sub> = J<sub>1,6'</sub> = 2.0 J<sub>1,3</sub> = 1.0,

3.97(1H, C-2, t), J<sub>2,3</sub> = 8.5,

4.62(1H, C-4, d), J<sub>3,4</sub> = 3.5,

4.70(1H, C-6, t), J<sub>6,6'</sub> = J<sub>6,1</sub> = 2.0,

4.87(1H, C-6', t), J<sub>6,6</sub> = J<sub>6',1</sub> = 2.0

4.65 ~ 4.93(6H, φ-CH<sub>2</sub>, m)

**methyl 6-deoxy-β-L-idopyranoside:** (VIII)—Compound (VI) 500mg을 H<sub>2</sub>O 2ml, 메탄올 14 ml에 용해시키고 촉매로서 Ra-Ni 20 방울을 가하고 상온상압에서 2시간 수소반응하고, 여과 농축하면 시럽상 물질 316mg 얻는데 이것을 액체암모니아 10ml, THT 3ml에 용해시키고 Na

약 0.2 g을 가하고 -50°C에서 1시간 교반하였다.

반응완료후 미반응 Na 금속을 분해시키고 반응액을 농축, Dowex 50 WX-8, 16 ml에 통과시키고 다시 칼람 크로마토그래피하여 (VIII) 화합물 141.7mg(70.7%) 및 (IX) 화합물 20.2 mg(10.0%)을 얻었다.

$[\alpha]_D^{20} = +65$  (C, 1.0, H<sub>2</sub>O)

m.p = 81 ~ 81.5°C

## 문헌

- 1) Ikeda, D., Tsuchiya, T., and Y. Umezawas: *Bull. of the Chem. Society of Japan*, **44**, 2529 (1971).
- 2) Helferich, *Carbohydrate Research*, **36**, 67 (1974).
- 3) Iwashige, T., Saeki, H.: *Chem. Pharm. Bull.* **15**, 1803 (1967).
- 4) Koto, S., Morishima, N., Miyata, Y. and Zen. S.: *Bull. of the Chem. Society of Japan* **49**, 2639 (1976).
- 5) Kuster, M. and Dyong, I.: *Liebigs Ann. Chem.* **2179** (1975).
- 6) Koto, S., Inada, S., Yoshida, T., Toyama, M. and Zen, S.: *Can. J. Chem.* **59**, 255 (1980).
- 7) Garegg, O.J., and Samuelsson, B.: *Syn. Comm.* **813** (1979).
- 8) Classon B., Garegg, P.J. and Samuelsson, B.: *Can. J. Chem.* **59**, 339 (1981).
- 9) Horton, D., Cheung, T.M. and Weckerel, W.: *Methods in Carbohydrate Chem.* **8**, 201 (1980).
- 10) Ichikawa, Y. and Kuzahara, H.: *Carbohydrate Research*, **115**, 117 (1983).
- 11) Gallagher, T.F., and Horton, D.: *Carbohydrate Research*, **116**, 227 (1983).
- 12) Fisher, R.: *Helv. Chim. Acta.*, **37**, 6 (1954).